ITEM 189 : DÉFICIT IMMUNITAIRE

Déficit immunitaire = défaut quantitatif ou qualitatif d'au moins une composante du système immunitaire, peut toucher **l'immunité humorale, cellulaire**, et/ou **innée.**
- 2 types : . **Primitif = héréditaire** : maladie rare (< 1/5000 naissance), près de 200 maladies décrites.
. **Secondaire** : plus fréquent, surtout chez l'adulte.
- Facteurs de risque associés de déficit immunitaire : état pathologique (**dénutrition, maladie chronique, diabète**…) ou physiologique (**grossesse, vieillissement**), **intoxication (alcoolisme, tabagisme).**

SIGNES EVOCATEURS

Terrain		- **Antécédents familiaux** : déficit immunitaire héréditaire, consanguinité, syndrome malformatif (oriente vers DIP) : **importance de l'arbre généalogique.** - **Antécédents personnels évocateurs** : pathologie rénale ou digestive d'origine systémique, auto-immune, néoplasie (cancer solide ou hémopathie) (oriente vers DIS), pathologie infectieuse chronique ou récidivante… - **Traitements passés** : corticoïdes, chimiothérapie, immunosuppresseurs… (oriente vers DIS).
Infections		Caractéristique évocatrice : . **Récidivant.** . **Atypique** : sévère, chronique, échec de traitement, rechute précoce. . **Topographie** et **microbiologie** particulier (germe opportuniste…)
	Orientation selon l' infection	- **Infections à répétition des voies aériennes supérieures** (otite, sinusite) et/ou **pulmonaire** (pneumopathie) à **bactéries encapsulées** (pneumocoque, *Haemophilus*, méningocoque) : déficit de l'immunité humorale, déficit en complément, asplénie. - **Infection digestive à *Salmonella, Giardia*…** : déficit humoral. - **Infection bactérienne cutanéo-muqueuse** à **germes pyogènes** ou **entérobactéries** (angine fébrile nécrotique) : neutropénie, asplénie. - **Infections fongiques invasives** (candidose systémique, aspergillose) : **neutropénie**, infection VIH ou corticothérapie prolongée (candidoses). - **Infection opportuniste** (toxoplasmose cérébrale, infection à CMV, pneumocystose, cryptococcose, infection à mycobactérie atypique, crypto/microsporidies) : déficit en lymphocytes T (VIH +++), allogreffe de moelle, hémopathies, immunosuppresseurs. - **Infections virales** (encéphalite herpétique, papillomavirus) : déficit en lymphocyte T, neutropénie, allogreffe de moelle osseuse. - **Infection récurrente des épithéliums de surface en contact avec l'environnement** (tube digestif, peau, poumon) à **bactéries pyogènes** (*S. aureus, Pseudomonas*) ou à **champignons filamenteux** (*Aspergillus*…) : déficit de phagocytose. - **Anguillulose** : corticothérapie, immunosuppresseur, transplantation, allogreffe de moelle. - **Tuberculose** : hémopathie, cancer, immunosuppresseur, anti-TNFα, corticothérapie, infection VIH, insuffisance rénale, malnutrition, anomalie génétique de la boucle interféron gamma/IL12.
Pathologie non infectieuse		- **Manifestation auto-immune** (rupture de la tolérance immunitaire**)** : cytopénie auto-immune, lupus systémique, arthrite, vitiligo… - **Lymphoprolifération** : ADP, splénomégalie, hépatomégalie, hyperplasie lymphoïde. - **Tumeur** (défaut de la fonction de lutte anti-tumorale) : hémopathie (lymphoïdes ++), thymome… - **Granulomatose** « sarcoïdose-like ».
Anomalie biologique	**NFS**	- **Agranulocytose** : cause médullaire (leucémie, chimio, radiothérapie), toxique ou infectieuse. - **Neutropénie chronique** : cause auto-immune ou déficit immunitaire primitif, éliminer démargination. - **Anémie** et/ou **thrombopénie** : surtout en cas de déficit immunitaire secondaire (myélome, hémopathie : mécanisme central), parfois dans certains déficits immunitaires primaires (déficit humoral type DICV ou combiné : mécanisme auto-immun). - **Lymphopénie < 1,5 G/L** : déficit immunitaire cellulaire → **phénotypage lymphocytaire B, T, NK** (préciser les sous-populations). - **Corps de Howell-Joly** au frottis sanguin : splénectomie ou asplénie fonctionnelle d'hémopathie maligne ou bénigne (sphérocytose, drépanocytose, thalassémie majeure). - **Microplaquettes** : syndrome de Wiskott-Aldrich.
	EPS	- **Hypogammaglobulinémie < 6 g/L** *(fiche LiSa).* - Attention aux fausses hypogammaglobulinémies (rares, ex : cryoglobulinémie).

SYNTHESE DES SIGNES EVOCATEURS	Chez l'enfant	= Principalement **déficit héréditaire primitif** : - **> 6 à 8 otites par an chez le moins de 4 ans, > 2 à 4 par an chez le plus de 4 ans, persistance des otites après l'âge de 5 ans ou 2 sinusites ou 2 pneumonies par an.** - **Un seul épisode d'infection bactérienne invasive.** - **> 2 mois de traitement antibiotique par an** ou traitement antibiotique IV. - **Mycose cutanéomuqueuse persistante.** - **Infections virales** répétées ou chroniques. - **Diarrhée chronique** avec perte de poids. - **Ralentissement de la croissance** staturopondérale. - Épisodes de **fièvre inexpliquée.** **- Manifestations auto-immunes ou granulomateuses.** - **Antécédent familial de DIH.** - **Allergies sévères.**
	Chez l'adulte	= Principalement **déficit immunitaire acquis :** - **> 2 otites ou sinusites** ou pneumonies par an. - **Dilatation des bronches et/ou bronchites répétées** sans cause > 2 mois de traitement antibiotique par an. **- Mycose cutanéomuqueuse persistante.** - **Infections virales** répétées ou chroniques. - **Diarrhée chronique** avec perte de poids. - Épisodes de **fièvre inexpliquée.** - **Manifestations auto-immunes ou granulomateuses.** - **Antécédent familial de DIH.** - **Toute infection bactérienne invasive** à germe encapsulé.

DÉFICIT IMMUNITAIRE SECONDAIRE

- Déficit immunitaire secondaire : plus fréquent que les déficits primitifs à l'âge adulte, risque augmente avec l'âge.
➔ A évoquer en priorité.

PRINCIPALES CAUSES (FICHE LISA)			- **Infections : VIH,** rougeole, EBV… - **Iatrogène** : . Corticothérapie prolongée. . Immunosuppresseur. . Biothérapie (rituximab, anti-TNFα…) . Radiothérapie. . Chimiothérapie. . Greffe de moelle osseuse. - **Asplénie** chirurgicale, fonctionnelle ou congénitale. **- Insuffisance rénale ou hépatique sévère.** **- Diabète.** **- Syndrome de Cushing.** **- Dénutrition profonde.** - **Causes d'hypogammaglobulinémies** (cf. infra). - **Hémopathies** : notamment myélome multiple et leucémie lymphoïde chronique. - **Tumeur solide** (+ rare) : thymome avec hypogammaglobulinémie (syndrome de Good). **- Maladies auto-immunes :** lupus érythémateux systémique…
ORIENTATION	**Lymphopénie**	↘ Production	**- Carence en zinc** : **malnutrition, rénale, gastro-intestinale, alcoolisme.**
		Excès de catabolisme	**- Médicaments (chimiothérapie, CTC, immunosuppresseurs).** **- Radiothérapie.** **- Infection virale** : **VIH, CMV, rougeole, grippe**… - **Maladies auto-immunes** (lupus systémique).
		Redistribution	**- Granulomatose : sarcoïdose, maladie de Wegener, maladie de Crohn…** **- Splénomégalie.**
		Perte excessive	**- Entéropathie exsudative.**
		Cause multifactorielle ou inconnue	**- Autre infection virale** ou **bactérienne, tuberculose.** **- Hypercorticisme.** **- Insuffisance rénale chronique** (chez le dialysé). **- Lymphome.**

CODEX.:, S-ECN.COM

	Hypo-gamma-globulinémie	**Étiologie :** - **Iatrogène** : immunosuppresseurs (Rituximab +++), chimiothérapies, antiépileptiques (défaut de synthèse), échanges plasmatiques, radiothérapie. - **Hémopathies** lymphoïdes surtout (myélome, LLC). - Tumeur solide : thymome (syndrome de Good). **- Dénutrition protéino-énergétique.** **- Pertes excessives :** syndrome néphrotique, entéropathie exsudative, brûlures/lésions cutanées étendues. - **Chromosomique** : syndrome 18q-, monosomie 22, trisomie 8, trisomie 21. - **Infection** : virose, parasitose. **Bilan complémentaire de 1re intention :** - **Analyse de l'EPP** (pic monoclonal, hypoalbuminémie associée…) - **Dosage pondéral** des Ig (IgA, IgG, IgM, qui orienterait vers un DIP type DICV). - **NFS** (cytopénies). - **Si hypoalbuminémie associée :** BU, rapport protéinurie/créatininurie, protéinurie des 24 h, clairance de l'alpha-1-antitrypsine (recherche perte d'Ig). - **Si absence d'hypoalbuminémie :** immunofixation sur l'EPP et recherche de protéinurie de Bence Jones, chaines légères sanguines, calcémie. - **Selon orientation :** TDM TAP (tumeur, séquelles d'infections pulmonaires, lésions ostéolytiques), Rx du squelette, immunophénotypage lymphocytaire (T/B/NK) mais aussi lymphocytaire B (recherche de population monoclonale : LLC, lymphome), myélogramme.
	Conséquences des immuno-suppresseurs	**- AINS** (pas vraiment immunosuppresseur) **:** altération de l'immunité innée, risque d'infections à pyogènes avec complications. - **Corticoïdes : altération immunité innée, humorale et cellulaire** (dose-dépendante), risque d'infections à pyogènes (attention, clinique parfois abâtardie), infections opportunistes… - **Immunosuppresseurs** « **classiques** » (Azathioprine, Ciclosporine, MMF…) et **thérapies ciblées** (anti-JAK…) : immunodépression cellulaire surtout, risque d'infections à pyogènes ou opportunistes. - **Biothérapies** : variable selon la biothérapie, risque d'infection à pyogènes, encapsulés, opportunistes, tuberculose (anti-cytokines)… - **Rituximab** : altération profonde de l'immunité humorale. - **Chimiothérapies** : neutropénie et/ou lymphopénie (notamment lymphopénie T avec Fludarabine ou Bendamustine).

RÉCAP SELON DÉFICIT IMMUNITAIRE

DEFICIT IMMUNITAIRE	PRINCIPALES MANIFESTATIONS	PRINCIPALES CAUSES PRIMITIVES	PRINCIPALES CAUSES SECONDAIRES
Déficit de l'immunité innée	Infections à pyogènes Mycoses invasives (Candida, Aspergillus)	Neutropénie congénitale	Toxique ++ (chimiothérapie, agranulocytose), radique, auto-immune
Déficit de l'immunité humorale	Infections à germes encapsulés Infections digestives Manifestations auto-immunes Lymphoprolifératons (bénignes ou malignes)	DICV, déficit en IgA	Médicaments (CTC, immunosuppresseurs (Rituximab)…), hémopathies lymphoïdes, pertes en gammaglobulines (sd néphrotique, entéropathie exsudative…)
Déficit du complément	Infections à germes encapsulés (Neisseria meningitidis ++)	Déficit du complexe d'attaque membranaire, déficit en properdine	Médicamenteuses
Déficit de l'immunité cellulaire	Infections opportunistes (virales, fongiques, parasitaires, mycobactéries), infections à pyogènes	Déficit immunitaire combiné sévère Autres causes rares	VIH Médicaments (immunosuppresseurs, CTC, chimiothérapies)
Asplénie	Infections à germes encapsulés Infections à entérobactéries	Asplénie congénitale	Splénectomie Asplénie fonctionnelle (hémopathies, drépanocytose…)

CODEX.:, S-ECN.COM

DÉFICIT IMMUNITAIRE PRIMITIF

= **Déficits immunitaires héréditaires.**
- Maladies rares, révélation **principalement dans l'enfance.**
- Parfois révélés **préférentiellement à l'âge adulte** :
  - Fréquents : DICV, déficit en IgA, déficit en sous-classes d'IgG.
  - Rares : syndrome de Good, lymphopénies CD4, LOCID, déficit en INF-gamma ou IL-12 (favorisent infections mycobactériennes).

DEFICIT HUMORAL

= Diminution ou défaut de production des Ac : plus fréquent des déficits immunitaires primitifs chez l'adulte.
- Sévérité variable : . Absence totale de lymphocyte B : **agammaglobulinémie.**
  . Déficit en plusieurs classes d'Ig : **déficit immunitaire commun variable.**
  . Déficit isolé de production : **déficit en IgA**, en **sous-classe d'IgG**, en Ac anti-polysaccharidique…
- Généralement révélé par des **infections des voies aériennes supérieures** et **des voies respiratoires.**

Déficit en IgA

= Déficit immunitaire primitif le plus fréquent (1/7000), asymptomatique.
- Parfois associé à des manifestations auto-immunes : **lupus systémique, maladie cœliaque.**
- Peut évoluer vers un **déficit en sous-classes d'Ig**, puis vers un **déficit immunitaire commun variable.**

Déficit immunitaire commun variable

= **DICV** : groupe hétérogène d'affections caractérisées par un **déficit profond en Ig (hypogammaglobulinémie)**, conséquence d'un **défaut intrinsèque des lymphocytes B** et/ou d'un **déficit de la co-stimulation lymphocytaire T.**
- Plus fréquent des déficits immunitaires humoraux symptomatiques : 1/25 000 à 1/50 000.
- Diagnostic généralement entre 20 et 40 ans.

C

- **Infection** (quasi-constante) : principalement des **voies aériennes supérieures** et **inférieures** (ORL et pulmonaires), à **germe encapsulé** (notamment pneumocoque), à l'origine d'une **dilatation des bronches** (toux chronique).
- **Diarrhée chronique** (25 à 50 % des cas) : **infectieuse** (*Giardia, Salmonella, Campylobacter*) ou plus rarement par **hyperplasie folliculaire lymphoïde** voire lymphome du MALT.
- **Complication auto-immune** (25-30 %) : **cytopénie auto-immune** (AHAI et PTI), parfois révélatrice, ou **thyroïdite**, **lupus**, **Gougerot-Sjögren**, **psoriasis**, **maladie de Biermer**…
- **Syndrome lymphoprolifératif** (30-40 %) : **hyperplasie lymphoïde bénigne**, voire **lymphoprolifération maligne,** à l'origine d'une splénomégalie et poly-adénopathie.
- **Granulomatose *sarcoïdose-like*** (10-20 %) : y penser si granulomatose avec hypogammaglobulinémie.
- Risque augmenté d'**adénocarcinome gastrique.**

DD

- Hypogammaglobulinémie secondaire.
- Autre déficit immunitaire primitif avec hypogammaglobulinémie.

PC

1re intention

- **Bilan d'hypogammaglobulinémie** (éliminer cause secondaire, cf. supra).

2de intention

- **Dosage pondérale des IgG, IgA** et **IgM +/- dosage des sous-classes d'IgG** (1 à 4).
- **Phénotypage lymphocytaire T (CD3+), B (CD19+,CD20+) et NK (CD16 +, CD56+).**
- **Phénotypage des sous-populations de lymphocytes B.**
- **Ac post-infectieuse/vaccinal** :
  . **Ac anti-Ag protéique** : toxine diphtérique, toxine tétanique, *Haemophilus*, iso-hémagglutinine.
  . **Ac anti-Ag polysaccharidique** : pneumocoque.
- **Tests de prolifzération lymphocytaire** (mitogènes et antigènes).

3e intention

- **Sous-population lymphocytaire B** (cytométrie de flux) = recherche d'une diminution des B mémoires switchées et de modifications d'autres sous-populations B.

		Critères	- ≥ 1 élément clinique : **susceptibilité aux infections, manifestation auto-immune, maladie granulomateuse, lymphoprolifération polyclonale inexpliquée** et/ou **antécédents familiaux.** - **Diminution marquée des IgG et des IgA.** - ≥ 1 élément biologique : . **Faible réponse vaccinale** (et/ou absence d'iso-hémagglutinine). . **Baisse < 70 % des cellules mémoires switchées B.** - Exclusion des autres causes d'hypogammaglobulinémie secondaire. - **Âge > 4 ans.** - En l'absence de déficit profond en lymphocytes T.
	Agamma-globulinémie de Bruton		- **Agammaglobulinémie liée à l'X** (plus fréquente) = mutation du gène codant la **tyrosine-kinase de Bruton (BTK)** ➙ absence complète d'Ig et de lymphocytes B circulants : uniquement les garçons, au cours de la 1re année de vie (disparition des Ac maternels), **infections invasives bactériennes/virales.** - **Agammaglobulinémie autosomique récessive** (rare) : tableau clinique semblable, peut toucher la fille.
	Syndrome hyper-IgM		= **SHIGM** : ↗ des IgM sériques avec ↘ IgG et IgA, et taux de lymphocytes B normal. - **Déficit en CD40** (transmission récessive) ou en **CD40-L** (transmission liée à l'X) : susceptibilité aux infections bactériennes communautaires et opportunistes. - **Déficit des protéines AID** et **UNG** (transmission récessive) : susceptibilité aux infections bactériennes communautaires, manifestations auto-immunes.
	Déficit en sous-classe d'IgG		- **Infections ORL et pulmonaires** d'origine **bactérienne** ou **virale**, ou parfois asymptomatique. ➙ A évoquer en cas de : . Concentration normale ou subnormale des IgG. . Déficit isolé en IgA chez un patient symptomatique.
	TTT	**Immunoglobulines polyvalentes**	= **Systématique pour les agammaglobulinémies de Bruton, selon les signes cliniques pour DICV et déficits en sous-classe (infections récidivantes).** - **Voie IV** (/2 à 3 semaines) ou **SC** (2/semaine), objectif **IgG > 7 g/L.** - Protection contre les infections graves (septicémie, méningite à pneumocoque…) - Initiation en milieu hospitalier, puis poursuivi en ambulatoire (SC) ou hospitalier (IV).
		Mesures associées	- **Antibiothérapie systématique** en cas d'épisode infectieux : précoce, prolongée, adaptée au germe ou efficace sur les germes fréquents et selon les atcds du patient. - **Vaccination** : • **Vaccins inertes** : efficacité diminuée, à réaliser à distance de la réalisation des perfusions d'Ig (à 10 jours d'une perfusion si 1x/3 semaines). • **Vaccins vivants** : contre-indiqués en cas de DICV. - **Kinésithérapie respiratoire** si dilatation des bronches, **arrêt du tabac** impératif. - **Surveillance rapprochée** : risque de lymphome, MAI, granulomatose.